



Europäisches Patentamt

⑯

European Patent Office

Office européen des brevets

⑯ Veröffentlichungsnummer:

0 310 542

A1

⑯

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑯ Anmeldenummer: 88730222.2

⑯ Int. Cl.<sup>4</sup>: A 61 K 31/565  
// (A61K31/565,31:135)

⑯ Anmeldetag: 30.09.88

⑯ Priorität: 01.10.87 DE 3733478

Beier, Sybille, Dr.  
Uhlandstrasse 121  
D-1000 Berlin 31 (DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
05.04.89 Patentblatt 89/14

Fähnrich, Marianne  
Letteallee 48  
D-1000 Berlin 51 (DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Kosub, Beate  
Forchbacher Strasse 51  
D-1000 Berlin 37 (DE)

⑯ Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin  
und Bergkamen  
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11  
D-1000 Berlin 65 (DE)

Chwallisz, Krzysztof, Dr.  
Luzerner Strasse 1d  
D-1000 Berlin 45 (DE)

⑯ Erfinder: Schnelder, Martin, Dr.  
Fasanenstrasse 62  
D-1000 Berlin 15 (DE)

Hasan, Syed Hamiduddin, Dr.  
Angerburger Allee 37  
D-1000 Berlin 19 (DE)

Elger, Walter, Dr.  
Schorlemerallee 12B  
D-1000 Berlin 33 (DE)

⑯ Antigestagen- und antiöstrogenwirksame Verbindungen zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren.

⑯ Mittel, enthaltend mindestens eine antigestagen- und  
mindestens eine antiöstrogenwirksame Verbindung, sind zur  
Behandlung hormonabhängiger Tumoren geeignet.

EP 0 310 542 A1

**Beschreibung****Antigestagen- und antiöstrogenwirksame Verbindungen zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren**

Die Erfindung betrifft Mittel zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren, enthaltend mindestens eine Verbindung mit antigestagener (AG) und mindestens eine Verbindung mit antiöstrogener (AO) Wirkung sowie die Verwendung einer Kombination von AG mit AO für die angegebene Indikation.

Antiöstrogenwirksame Verbindungen sind zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch Östrogene bedingt oder von Östrogenen abhängig sind, beispielsweise zur Behandlung von östrogenabhängigen Tumoren, wie Mammakarzinom, Prostatahyperplasie oder Meningeom.

So wird zum Beispiel das Antiöstrogen Tamoxifen zur palliativen Behandlung des nichtoperablen Mammakarzinoms sowie zur adjuvanten Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms angewandt. Mit Tamoxifen wird die Krankheit jedoch nicht geheilt. Für die Sekundärtherapie werden Gestagene oder Aromatasehemmer verwendet. In der Praemenopause führen Ovarioktomie, Tamoxifen oder LHRH-Analoga (LHRH = Luteinizing hormone releasing hormone) zu vergleichbaren Ansprechraten (Lit. H.T. Mouridsen and R. Paridaens, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 24, S. 99 - 105, 1988).

In neuerer Zeit wird auch die Verwendung von Antigestagenen im Bereich der Tumorthерапie, insbesondere für die Indikation Mammakarzinom diskutiert. Eine erste Phase-II-Studie mit 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylamino-nophenyl)-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-on an postmenopausalen bzw. ovarioktomierten Endokrintherapieresistenten Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wird von Maudelonde et al. in Hormonal Manipulation of Cancer, Eds. J.G.M. Klijn, R. Paridaens und J.A. Folkens in Raven Press, S. 55 (1987) berichtet.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel für die Behandlung hormonabhängiger Tumoren bereitzustellen, die eine hohe, möglichst höhere Wirksamkeit im Vergleich zu den bekannten Mitteln haben.

Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß in der Kombination von AG und AO die Wirksamkeit der Einzelkomponenten beträchtlich verstärkt wird. Die erfindungsgemäße Kombination beruht auf der Erkenntnis, daß das Wachstum hormonabhängiger Tumoren gleichzeitig von Östrogenen und Gestagenen abhängig ist. So konnten in einem Großteil der Mammakarzinome sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden. Durch die Kombination von AG und AO auf Rezeptorebene im Tumor wird nicht nur eine Ovarblockade, sondern auch eine Blockade der aus anderen Geweben entstehenden betreffenden Hormone bewirkt. Eine Kombination von AG und AO eignet sich daher zur Therapie sowohl des prä- wie des postmenopausalen Mammakarzinoms.

Das Gewichtsverhältnis beider Komponenten kann dabei in weiten Grenzen variiert werden. So können sowohl gleiche Mengen AG und AO als auch ein Überschuß eines der beiden Komponenten eingesetzt werden. AG und AO werden gemeinsam, getrennt, gleichzeitig und/oder zeitlich abgestuft (sequential), in einem Gewichtsverhältnis von im wesentlichen 1:50 bis 50:1, vorzugsweise 1:30 bis 30:1, und insbesondere 1:15 bis 15:1 verwendet.

Vorzugsweise können AG und AO kombiniert in einer Dosiseinheit appliziert werden.

Als Antigestagene kommen alle Verbindungen infrage, die eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor (Progesteronrezeptor) besitzen und dabei keine eigene gestagene Aktivität zeigen. Als kompetitive Progesteronantagonisten kommen beispielsweise folgende Steroide infrage:

11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-38486),  
11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on und  
11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9(10),16-estratrien-3-on (alle EP-A 0 057 115); ferner

11 $\beta$ -p-Methoxyphenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981) 361-382) und  
11 $\beta$ -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on (EP-A 0129 499)

Die Antigestagene werden gemäß vorliegender Erfindung in Mengen von 10 mg bis 200 mg eingesetzt; im allgemeinen wird man mit 50 bis 100 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on pro Tag oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen Antigestagens auskommen.

Als antiöstrogen wirkende Verbindungen kommen Antiöstrogene und Aromatasehemmer infrage. Antiöstrogene und Aromatasehemmer gemäß vorliegender Erfindung können sowohl von Steroiden abgeleitet oder nicht-steroidale Verbindungen sein. Unter antiöstrogen wirkenden Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung sollen aber nur solche Verbindungen verstanden werden, die möglichst selektiv wirken, d.h. die im wesentlichen nur die Wirkung von Östrogen hemmen und/oder deren Konzentration senken. Die Antiöstrogene wirken als kompetitive Östrogenantagonisten, indem sie Östrogen vom Rezeptor verdrängen, während Aromatasehemmer die Biosynthese des Östrogens unterdrücken. Verbindungen vom Typ des Aminoglutethimids, 3-alkylierte 3-(4-Aminophenyl)-piperidin-2,6-dione und andere, die außer dem Östrogen-Spiegel auch auf andere Sexualhormonserumkonzentrationen erniedrigend wirken, sind gemäß vorliegender Erfindung als antiöstrogen wirksame Verbindungen nicht geeignet.

Als Antiöstrogene kommen alle gebräuchlichen Antiöstrogene in Betracht, die vorstehend genannte Bedingung erfüllen. Sie können etwa in gleichen Mengen eingesetzt werden wie die bereits im Handel

befindlichen Antiöstrogene, das heißt die tägliche Dosis beträgt etwa 5 - 100 mg für Tamoxifen oder biologisch äquivalente Mengen eines anderen Antiöstrogens. Als nicht-steroidale Antiöstrogene seien beispielsweise genannt:

Tamoxifen = (Z)-2-[p-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethyläthylamin,

Nafoxidin = 1-2-[4-(6-Methoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-1-naphthyl)-phenoxy]-äthyl-pyrrolidin, hydrochlorid,

Mer 25 = 1-[p(2-Diäthylaminoäthoxy)-phenyl]-2-(p-methoxyphenyl)-1-phenyläthanol und

Verbindungen vom 1,1,2-Triphenylbut-1-en-Typ, insbesondere das 1,1-Bis(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en (J. Cancer Res. Clin. Oncol., (1986), 112, S. 119 - 124).

Ferner kommen als steroidale Antiöstrogene infrage:

11 $\alpha$ -Methoxy-17 $\alpha$ -äthynil-1,3,5(10)-östratrien-3,17 $\beta$ -diol,

16 $\beta$ -Äthylestradiol und

11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid (EP-A 0138 504).

Als Aromatasehemmer sind alle Verbindungen geeignet, die die Bildung von Östrogenen aus ihren Vorstufen hemmen, wie beispielsweise das in der deutschen Offenlegungsschrift 33 22 285 beschriebene 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion,

das in Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 49, 672 (1979) beschriebene

Testolacton (17a-Oxa-D-homoandrost-1,4-dien-3,17-dion),

die in "Endocrinology" 1973, Vol. 92, No. 3, Seite 874 beschriebenen

Verbindungen

Androsta-4,6-dien-3,17-dion,

Androsta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-on-acetat,

Androsta-1,4,6-trien-3,17-dion

4-Androsten-19-chlor-3,17-dion,

4-Androsten-3,6,17-trion,

die in der deutschen Offenlegungsschrift 31 24 780 beschriebenen

19-alkynylierten Steroide,

die in der deutschen Offenlegungsschrift 31 24 719 beschriebenen

10-(1,2-Propadienyl)-steroide,

die in der europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer 100 566 beschriebenen

19-Thio-androstanderivate,

das in "Endocrinology" 1977, Vol. 100, No. 6, Seite 1684 und der US-Patentschrift 4,235,893 beschriebene

4-Androsten-4-ol-3,17-dion und dessen Ester,

die in der deutschen Offenlegungsschrift 35 39 244 beschriebenen

1-Methyl-15 $\alpha$ -alkyl-androsta-1,4-dien-3,17-dione,

die in der deutschen Offenlegungsschrift 36 44 358 beschriebenen

10 $\beta$ -Alkinyl-4,9(11)-östradien-derivate

und das in der europäischen Patentanmeldung 0250262 beschriebene

1,2 $\beta$ -Methylen-6-methylen-4-androsten-3,17-dion.

Als nicht-steroidaler Aromatasehemmer sei beispielsweise das [4-(5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,5 $\alpha$ ]-pyridin-5-yl)benzonitril-monohydrochlorid] erwähnt (Cancer Res., 48, S. 834-838, 1988).

Die Dosierung liegt bei 1 - 1000 mg 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion pro Tag oder biologisch äquivalenten Dosen von anderen Aromatasehemmern.

Antigestagen- und antiöstrogenwirksame Verbindungen können zum Beispiel lokal, topisch, subcutan, enteral oder parenteral appliziert werden.

Für die enterale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik üblichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können. Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen oder transdermale Systeme wie Hautpflaster infrage.

Die bevorzugte subcutane Injektion wird mit einer öligen Lösung der betreffenden Komponente (n) vorgenommen.

Eine AG-Dosiseinheit enthält etwa 10 - 200 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)gonadien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen Antigestagens.

Eine AÖ-Dosiseinheit enthält 1 - 100 mg Tamoxifen oder 10 - 200 mg 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antiöstrogenen wirksamen Verbindung.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## Beispiel 1

5	10,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
10	140,5 mg	Laktose
	69,5 mg	Maisstärke
	2,5 mg	Polyvinylpyrrolidon 25
	2,0 mg	Aerosil
	0,5 mg	Magnesiumstearat
15	<u>225,0 mg</u>	Gesamtgewicht der Tablette

## Beispiel 2

20	50,0 mg	1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion
	115,0 mg	Laktose
25	50,0 mg	Maisstärke
	2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
	2,0 mg	Aerosil
	0,5 mg	Magnesiumstearat
30	<u>220,0 mg</u>	Gesamtgewicht der Tablette

## Beispiel 3

40	25,0 mg	1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion
	25,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
45	115,0 mg	Laktose
	50,0 mg	Maisstärke
	2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
	2,0 mg	Aerosil
50	<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
	220,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer
	=====	Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch
55		die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit jeweils der Hälfte der
		oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischichten-tablette gepreßt werden.

60

65

## Beispiel 4

10,0 mg Tamoxifen  
 10,0 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-  
                   17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on  
 135,0 mg Laktose  
 60,0 mg Maisstärke  
 2,5 mg Poly-N-Vinylpyrrolidon 25  
 2,0 mg Aerosil  
0,5 mg Magnesiumstearat  
 220,0 mg Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer  
 ===== Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch  
                   die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit jeweils der Hälfte der  
                   oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischichten-  
                   tablette gepreßt werden.

Die folgenden Beispiele 5 bis 12 beziehen sich auf die Zusammensetzungen ölicher Lösungen. Die  
 hergestellten Lösungen werden in Ampullen abgefüllt.

## Beispiel 5

100,0 mg Tamoxifen  
 343,4 mg Rizinusöl  
608,6 mg Benzylbenzoat  
1052,0 mg = 1 ml

## Beispiel 6

55,0 mg 1-Methyl-androsta-  
                   1,4-dien-3,17-dion  
 55,0 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -h-  
                   ydroxy-17 $\beta$ -(3-hydrox-  
                   ypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-  
                   4,9-gonadien-3-on  
 343,4 mg Rizinusöl  
608,6 mg Benzylbenzoat  
1062,0 mg = 1 ml

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können auch mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze  
 getrennt in zwei Kammern abgefüllt werden.

## Beispiel 7

	10 mg	11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid
5	0,9 ml	Rizinusöl
	0,1 ml	Benzylbenzoat
10	<u>1,0 ml</u>	

## Beispiel 8

	10 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
15	0,9 ml	Rizinusöl
	0,1 ml	Benzylbenzoat
20	<u>1,0 ml</u>	

25

## Beispiel 9

	10 mg	1,1-Bis(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en
30	0,9 ml	Olivenöl
	<u>1,0 ml</u>	

35

## Beispiel 10

	10 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on
40	0,9 ml	Olivenöl
	<u>1,0 ml</u>	

45

## Beispiel 11

	60 mg	11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid
50	10 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
	0,9 ml	Rizinusöl
60	0,1 ml	Benzylbenzoat
	<u>1,0 ml</u>	

65

## Beispiel 12

60 mg	1,1-Bis(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en	5
10 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxypropyl)-4,9-estradien-3-on	
<u>1,0 ml</u>	Olivenöl	10
<u>1,0 ml</u>		

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen am hormonabhängigen, östrogen- und progesteronrezeptor-positiven MXT(+) -Mammacarcinom der Maus (Watson C., Medina D., Clark J.H., Cancer Res. 1977, 37, S. 3344-3348) sind den Tabellen 1 und 2 sowie der Abbildung 1 zu entnehmen.

Als MXT-Tumor wurde die XT-Linie M 3.2. verwendet, die freundlicherweise von Dr. A. E. Bogden, EG + G Bogden Laboratories, Worcester, MA, USA als gefrorene Probe zur Verfügung gestellt wurde. Nach Auftauen wurden Stücke mit einem Volumen von ungefähr 2 mm<sup>3</sup> subcutan in intakte, weibliche 8-10 Wochen alte BDF1-Mäuse (Charles River Wiga, BRD) implantiert.

Nachdem der Tumor einen Durchmesser von ungefähr 1 cm erreicht hatte, wurde er weiter auf BDF1-Mäuse übertragen, wie später beschrieben werden wird. Tumoren wurden von verschiedenen Generationen der Übertragungen genommen, eingefroren und in flüssigen Stickstoff aufbewahrt.

Für die Durchführung eines Versuches wurden Tumorstücke einer gefrorenen Probe in 3-5 Mäuse implantiert. Im nächsten Versuchsabschnitt wird die Hormonabhängigkeit der Tumoren durch Implantation in intakte und ovariektomierte Mäuse getestet (J. Med. Chem., 1985, 28, S. 1880-1885).

Wenn in den ovariektomierten Mäusen nach 6 Wochen eine Inhibition des Tumorwachstums von mehr als 90 % im Vergleich zu den intakten Kontrolltieren auftritt, so können diese Tumoren für weitere Untersuchungen verwendet werden. Zwei bis drei Tumoren wurden von ein bis zwei als Spender dienenden Tieren entnommen und in MEM 199-Medium (MEM = Minimum Essential Medium) in Stücke von ungefähr 2 mm Durchmesser geschnitten. Diese Stücke werden - wie oben beschrieben - subcutan in BDF1-Mäuse (2 Tumoren / Maus) implantiert.

a) Therapie etablierter Tumoren

20 Tage nach Implantation der Tumoren werden die Mäuse nach Tumoren abgetastet. Nur Mäuse mit zwei erastablen Tumoren werden verwendet. Diese Tiere werden willkürlich in Gruppen von 9 bis 10 Tieren eingeteilt. Am nächsten Tag wird mit der 2 oder 3 Wochen dauernden Behandlung begonnen. Die Testsubstanzen werden 6 mal wöchentlich s.c. injiziert. Die Tumorflächen werden durch Messen mit einem Greifzirkel 1- oder 2mal wöchentlich gemessen. Als Tumorfläche gilt das Produkt aus dem längsten und dem dazu senkrechten Durchmesser. Am Ende der Behandlung werden die Tiere gewogen und getötet. Die Tumoren, Ovarien, Uteri und Vaginae wurden entfernt und deren Feuchtgewichte bestimmt (J. Med. Chem., loc. cit.).

b) Prophylaxe-Modell

Nach Implantation der Tumoren wurden die Tiere willkürlich in Gruppen von 9 - 10 Tieren eingeteilt. Am nächsten Tag wird mit der Behandlung begonnen. Die Testsubstanzen werden täglich subcutan als ölige Lösungen (10 %ige Benzylbenzoat-Lösung) injiziert, oder es wird eine Ovariektomie durchgeführt. Nach 6wöchiger Behandlung wird mit den Tieren wie oben weiterverfahren.

aa) Therapie etablierter TumorenAntiöstrogenwirksame Verbindungen

Eine 6 mal wöchentlich s.c. applizierte Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht 11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)estratrien-7 $\alpha$ -yl)- undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid (= AÖ-A) führte bei der Therapie etablierter Tumoren zu einer Wachstumshemmung von 33 % bezogen auf die Tumorfläche.

Antigestagene

Mit dem Antigestagen 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on (= AG-B) wurde bei s.c.-Applikation von 6 mal wöchentlich 5 mg/kg Körpergewicht eine Wachstumshemmung von 52 % bezogen auf die Tumorfläche beobachtet.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

AG/AÖ-Kombination

Die Kombination der beiden Verbindungen AÖ-A und AG-B in den oben angegebenen Dosen verursacht eine Hemmung von 72 %, bezogen auf die Tumorfläche. Der Effekt der Kombination ist signifikant besser ( $p < 0,05$ ) als die jeweiligen Monotherapien und ist sogar der Ovariektomie, wenn auch nicht signifikant, überlegen.

5 Werden zur Beurteilung der Wachstumshemmung der Tumoren nicht die Tumorflächen, sondern die Tumorgewichte herangezogen, gelangt man zu vergleichbaren Ergebnissen, wie sich aus Tabelle 1 ergibt.

bb) Prophylaktische Therapie von Tumoren (Tabelle 2)

10 Im Prophylaxe-Modell des MXT(+) -Tumors, bei dem die Therapie sofort nach der Implantation des Tumors begonnen und für 6 Wochen fortgesetzt wird, hat das Antiöstrogen 1,1-Bis-(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en (=AÖ-C) keinen signifikanten Antitumoreffekt (Dosis = 8 mg/kg)

15 Das Antigestagen  $11\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]- $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on (= AG-D) hemmt in diesem Modell das Tumorwachstum, und zwar um 68 %. Die Kombination der beiden vorstehend genannten Komponenten AÖ-C und AG-D führt ebenfalls zu einer deutlichen Verstärkung der Antitumorwirkung im Vergleich zu der antigestagen Komponente allein.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

T A B E L L E 1

MXT(+) -MAMMACARCINOM DER MAUS (THERAPIE ETABLIERTER TUMOREN)

	T u m o r f l ä c h e (mm <sup>2</sup> )	T u m o r g e w i c h t (mg) % T/C	T u m o r g e w i c h t (mg) % T/C	
Kontrolle	251 ± 134	100	2199 ± 1185	100
Ovariektomie	113 ± 61	45	941 ± 368*	43
AO-A, 30 mg/kg	168 ± 41	67	1579 ± 389	72
AG-B, 5 mg/kg	120 ± 62	48	976 ± 513*	44
AO-A, 30 mg/kg +				
AG-B, 5 mg/kg	71 ± 23	28	487 ± 153*	22

\* p<0,05 (U-Test) gegen Kontrolle

Dosierung: 6 x wöchentlich s.c. in Rizinusöl/Benzylbenzoat

TABELLE 2  
EINFLUß VON AG-D ALLEIN UND IN KOMBINATION MIT AÖ-C MIT MXT M 3.2 MAMMATUMOR-MODELL

Substanz	Dosis (a) (mg/kg)	Tumorgewicht (b) (% T/C)
1. AG-D AG-D + AÖ-C	1,0	1,0
	1,0 + 8,0	32* 8*
2. AG-D AG-D + AÖ-C	1,0	1,0
	1,0 + 16,0	47* 21*

(a) Dosis : 3 x wöchentlich s.c. in Olivenöl

(b) Werte nach 6 Wochen Therapie

% T/C Therapiegruppe/Kontrolle x 100

\* p < 0,01 (U-Test nach Wilcoxon)

**Patentansprüche**

5

- 1) Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung mit antigestagener (AG) und mindestens eine Verbindung mit antiöstrogener (AO) Wirkung zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren.
- 2) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AG und AO in einem Gewichtsverhältnis von 1:50 bis 50:1 stehen.
- 3) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AG und AO in getrennten Dosiseinheiten vorliegen.
- 4) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AG und AO in einer gemeinsamen Dosiseinheit vorliegen.
- 5) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AG-Dosis einheit 10 bis 200 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antigestagen wirksamen Verbindung enthält.
- 6) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AG-Dosiseinheit 10 bis 200 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-prop-1(Z)-enyl) -4,9-estradien-3-on enthält.
- 7) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AO-Dosiseinheit 1 - 100 mg Tamoxifen oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antiöstrogen wirksamen Verbindung enthält.
- 8) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AO-Dosiseinheit 10 - 200 mg 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17 oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antiöstrogen wirksamen Verbindung enthält.
- 9) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AO-Dosiseinheit 10 - 200 mg 11-(3,17 $\beta$ -Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-7 $\alpha$ -yl)-undecansäure-(N-butyl-N-methyl)-amid enthält.
- 10) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AO-Dosiseinheit 10 - 200 mg 1,1-Bis(3'-acetoxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en-enthält.
- 11) Verwendung einer Kombination einer antigestagen - mit einer antiöstrogenwirksamen Verbindung für die Behandlung hormonabhängiger Tumoren.

15

10

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

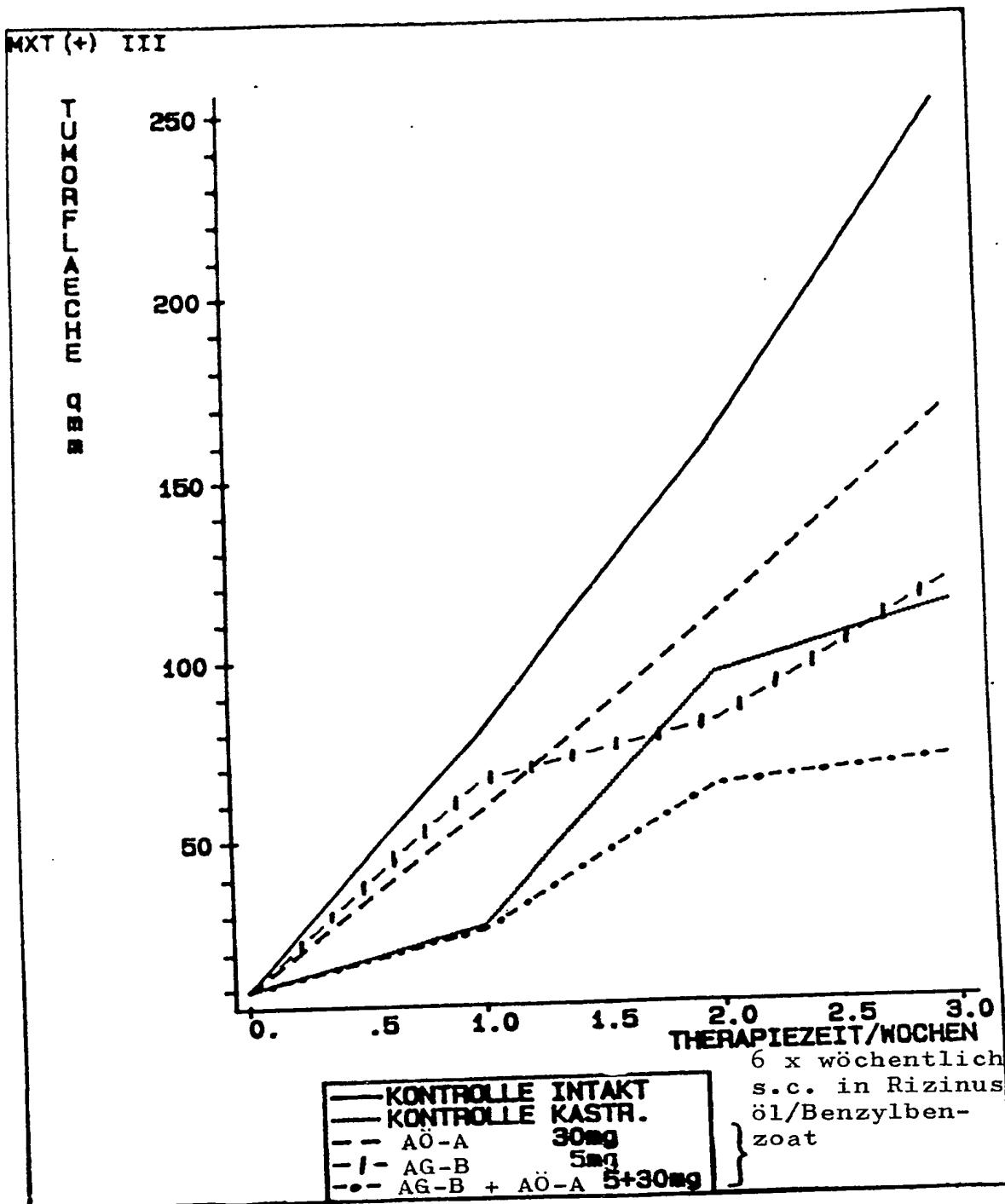


Abb. 1



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
D,A	EP-A-0 138 504 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) * Seite 13, Zeile 12 - Seite 14, Zeile 5; Seite 74, Zeilen 2-8; Ansprüche 6,7 * ---	1-11	A 61 K 31/565// (A 61 K 31/565 A 61 K 31:135)
D,A	DE-A-3 322 285 (SCHERING AG) ---	1-11	
D,A	EP-A-0 129 499 (SCHERING AG) -----	1-11	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.4)			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 21-12-1988	Prüfer BRINKMANN C.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder  nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus andern Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes  Dokument</p>	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

This Page Blank (uspto)